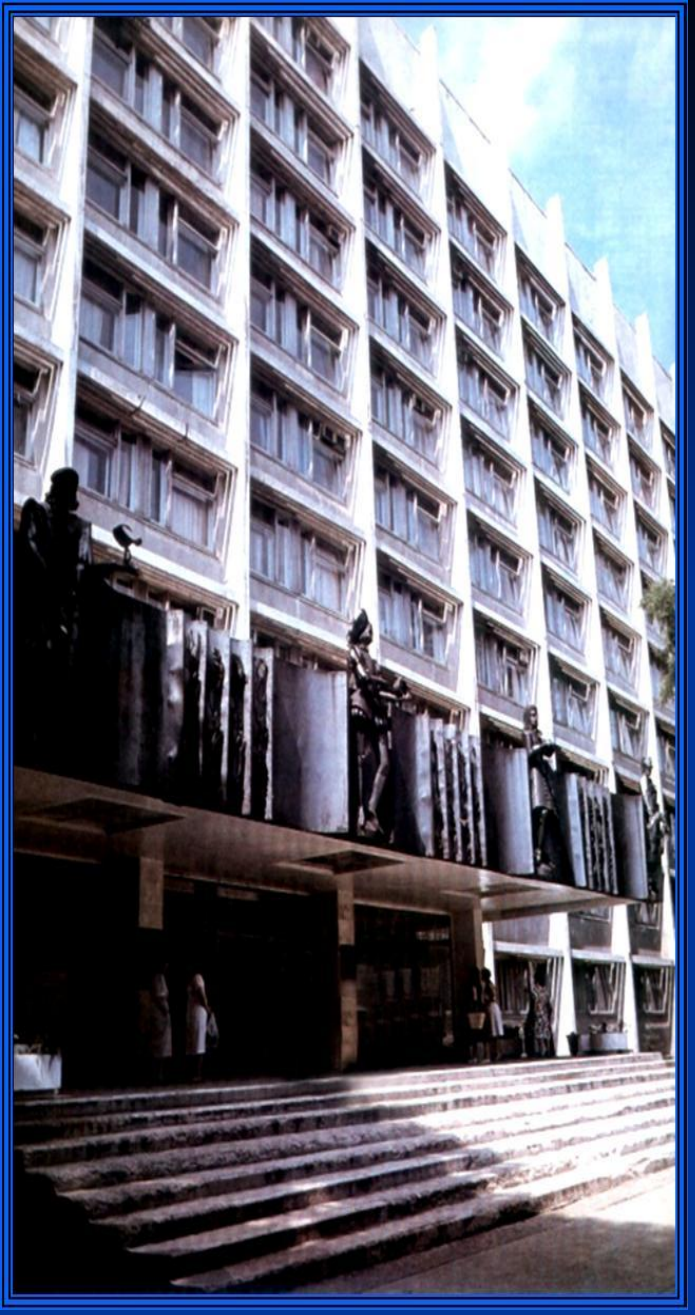


ГРИПП: проблемы и их решение

Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней
Профессор
Симованьян Эмма Никитична

г.Ростов-на-Дону
2008 г.

«Конец двадцатого столетия станет эпохой подлинной кульминации инфекционных заболеваний как значительного социального фактора»

Сэр Макфайрлен Бернет
Нобелевский лауреат
Вирусолог 1962

Актуальность проблемы

- В России ежегодно регистрируется от 27,3 до 47,2 млн. случаев заболевания гриппом и ОРИ
- Удельный вес гриппа в структуре ОРИ: от 25 до 60%
- Грипп вызывает частые и тяжелые осложнения
- Рецидивы ОРИ и гриппа приводят к развитию хронической патологии

ПРИЧИНЫ РОСТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- Отсутствие адекватной массовой иммунопрофилактики и иммунореабилитации
- Нерациональное и бесконтрольное использование антибиотиков
- Нерациональное питание, снижающее иммунную защиту ребенка
- Кратковременность иммунитета к различным вирусам
- Неблагоприятные экологические факторы, повышающие восприимчивость к инфекции

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

1. Миксовирусы: вирусы гриппа А, В, С; вирусы парагриппа ; Респираторно-синцитиальные вирусы
2. Аденовирусы (серотипы 1-4)
3. Пикорнавирусы: вирусы Коксаки, вирусы ЕСНО, риновирусы
4. Коронавирусы, риновирусы
5. Реовирусы
6. Герпесвирусы: цитомегаловирусы, вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр и др.
7. Микст- инфекции
8. Неуточненной

Вирус гриппа впервые открыт в 1931 г. у свиней английским ветеринарным врачом Shope

Вирус относят к семейству Ortomyxoviridae

Серотипы вирусов гриппа человека

Серотип А - идентифицирован в 1933 г. (dr. Smith, Andrews, Laidlaw)

Серотип В - идентифицирован в 1940 г. (dr. Fransis, Magill)

Серотип С - идентифицирован в 1947 г. (dr. Taylor)

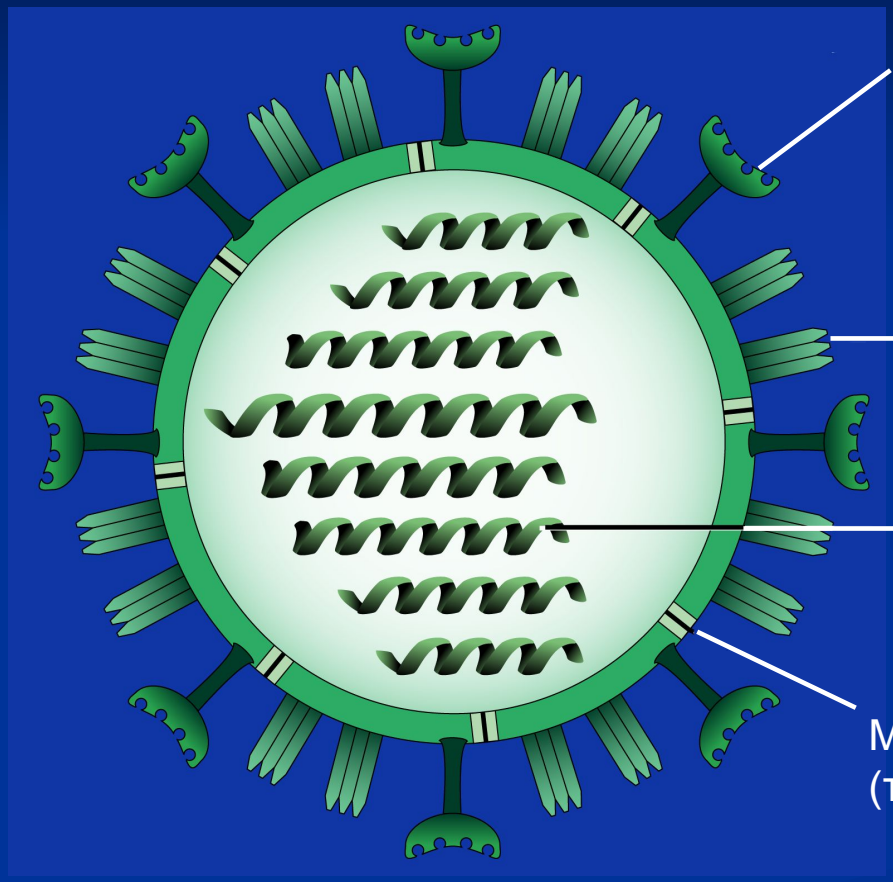
Подтипы вируса гриппа А у человека

Сегодня известны 16 подтипов гемагглютинина и 9 нейраминидазы гриппа А, которые выделены из генетического материала вирусов гриппа птиц

Из 144 возможных сочетаний Н и N у человека - подтипы H1N1, H2N2, H3N2

Новые подтипы гриппа А у человека: H5N1 (1997-2008), H9N2 (1999-2003), H7N2 (2002-2003) – вирусы гриппа птиц

Структура вируса гриппа



Штаммы вируса гриппа

Тип А	Вызывает эпидемии и пандемии Тяжёлое течение болезни Подвержен изменениям
Тип В	Вызывает эпидемии Более лёгкое течение болезни Подвержен изменениям в меньшей степени
Тип С	Болезнь проходит в лёгкой или бессимптомной форме. Не наносит серьёзного социально–экономического ущерба

Пандемия гриппа – наиболее драматический пример того, к чему может привести грипп

- Пандемии возникают с интервалом в 10-40 лет
- Сопровождаются высокой заболеваемостью, смертностью, серьёзными социально-экономическими проблемами
- С 1580 по 1900 гг произошло 28 пандемий гриппа
- Пандемии прошлого века:

  1918-1919 Spanish influenza смертность 40–50 млн. человек

  1957-1958 Asian influenza смертность 2 млн. человек

  1968-1969 Hong Kong influenza смертность 1 млн. человек

ИСПАНКА 1918

Исходный птичий грипп H1

↓

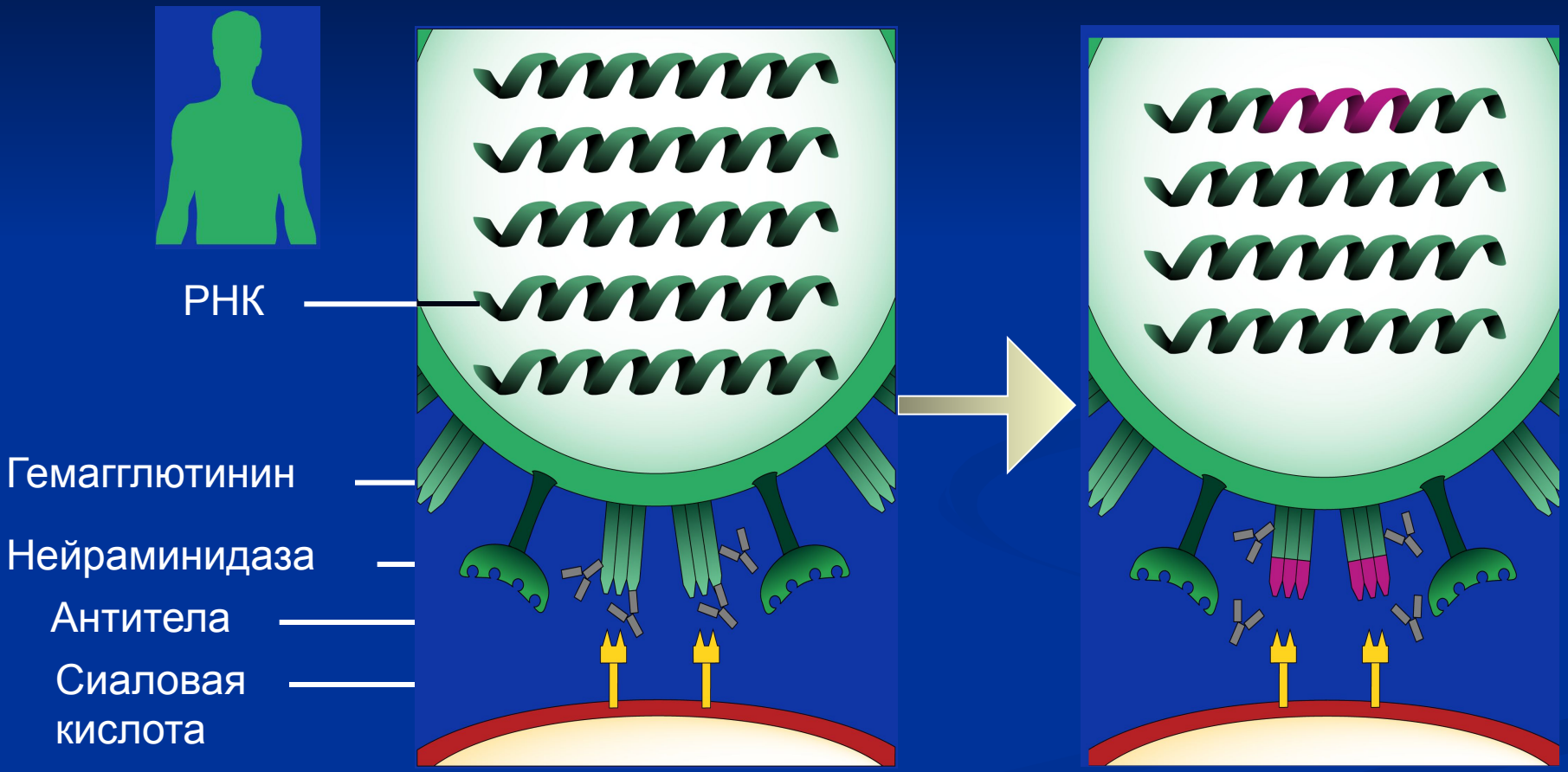
Мутация/изменение вида

↓

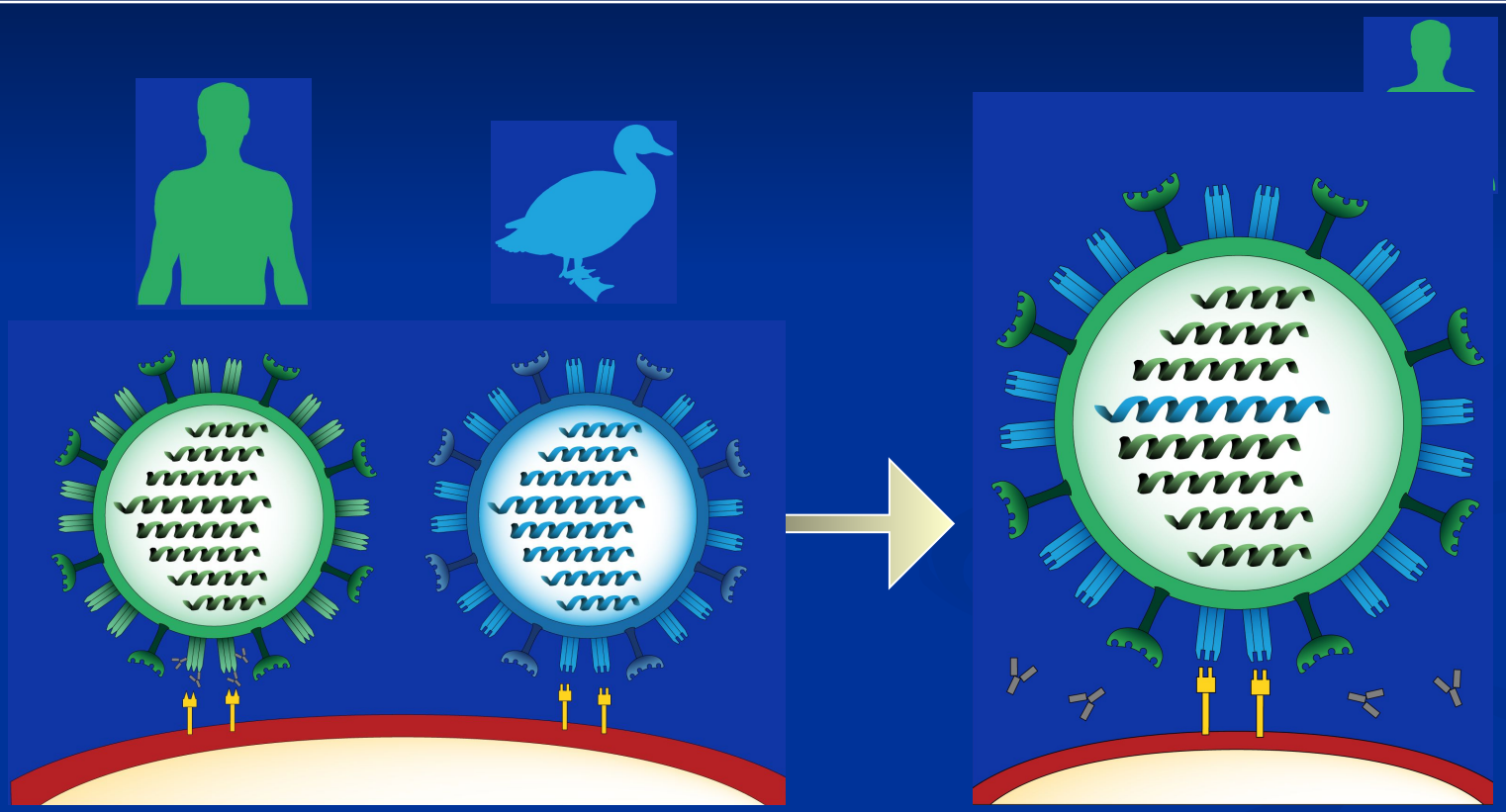
Адаптация к человеку

H1N1~H3N2

Антигенный дрейф



Антигенный шифт – вирус типа А



Реассортация вирусов человека и птицы

Возникновение нового штамма (может вызвать пандемию)

Механизм антигенного шифта

Следующая пандемия гриппа…

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявляет угрозу пандемии гриппа – 2004 год

- Появился новый штамм вируса H5N1
- У человека отсутствует иммунитет к вирусу H5N1
- Растёт число поражённых людей
- Смертность превышает 50%
- Вирус постоянно мутирует

Предполагаемые последствия следующей пандемии гриппа

- По оценкам ВОЗ, число погибших может составить 2 – 7,4 млн человек
- 30% населения Европы (150 млн человек) будут нетрудоспособны в течение 3 недель
- Число погибших в России может составить 741 691 человек*
- Всемирный банк оценивает потенциальный ущерб для мировой экономики в 800 млрд

Christopher J L Murray, Alan D Lopez, Brain Chin, Dennis Feehan, Kenneth H Hill
Lancet 2006; 368: 2211-18

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ "ПАРАЗИТ-ХОЗЯИН" ПРИ ГРИППЕ

"ПАРАЗИТ"	*"ХОЗЯИН"*
Факторы патогенности вируса гриппа Гемагглютинины (H0, H1, H2 - 13 подтипов) Нейраминидаза (N1, N2 - 10 подтипов)	***Группы риска*** Отягощенный акушерский и экстрагенитальный анамнез у матери Патология перинатального периода у ребенка (гипоксия, родовая травма, пороки развития и др.) ВУИ ИДС Аллергический фенотип Искусственное вскармливание

ФАЗЫ ПАТОГЕНЕЗА ГРИППА

1. Внедрение вируса в верхние дыхательные пути
2. Вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции
3. Развитие серозного воспаления в слизистой верхних дыхательных путей, формирование иммунного ответа, местный и системный ИД
4. Развитие бактериального воспаления и осложнений
5. Исходы заболевания

ТОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Локализация процесса	Грипп	Пара -грипп	РС -инф	Адено - вир	ГВИ 1,2	ГВИ 4,5
Ринит	±	+	+	+++	+++	+
Фарингит	+++	+	+	+++	+++	++
Ларингит	+	+++	+	+	+++	+
Трахеит	+++	+	+	+	+++	++
Бронхит	++	+	+++	+	+	++
Пневмония	++	++	+++	++	+	+++
Тонзиллит, аденоидит					+/-	+++
Коньюнктивит	-	-	-	+++	++	+/-

ОПОРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ГРИППА

Симптомы	Выраженность симптомов	
	1-3 дни болезни	с 3-4 дня болезни
Острое начало	+++	-
Инфекционный токсикоз	+++	-
Лихорадка, озноб	+++	-
Головные, мышечные, суставные боли	+++	-
Заложенность носа	+++	++
Насморк	-	++
Сухой болезненный кашель	++	-
Влажный кашель	-	+++
Геморрагический синдром	++	-

Грипп у новорожденных и детей первого года жизни

- Заболевание начинается постепенно и протекает остро
- Симптомы гриппозной интоксикации отсутствуют
- Бледность кожных покровов, отказ от груди, уменьшение массы тела. Иногда — слабые катаральные явления в виде кашля, заложенности носа, «сопения», часто — повторной рвоты
- Более тяжелое течение в связи с частым присоединением бактериальной инфекции и возникновением гнойных осложнений (отит, пневмония и др.)

Грипп у детей в возрасте от 1 до 3 лет

- Тяжелое течение с поражением ЦНС
- Катаральные явления выражены
- Часто присоединяется поражение легких, синдром крупа и БОС
- Осложнения — гнойный отит, синусит, пневмония

Симптомы гриппа

Инъекция сосудов склер и конъюнктив

Слизистые мягкого неба и ротоглотки в первые сутки болезни умеренно гиперемированы

ОСЛОЖНЕНИЯ ГРИППА

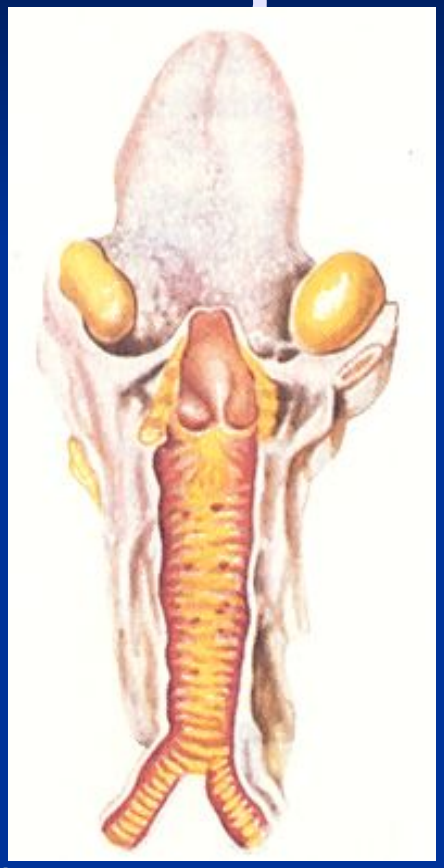
- Ранние осложнения:

  - геморрагический отек легких(«геморрагическая пневмония»)

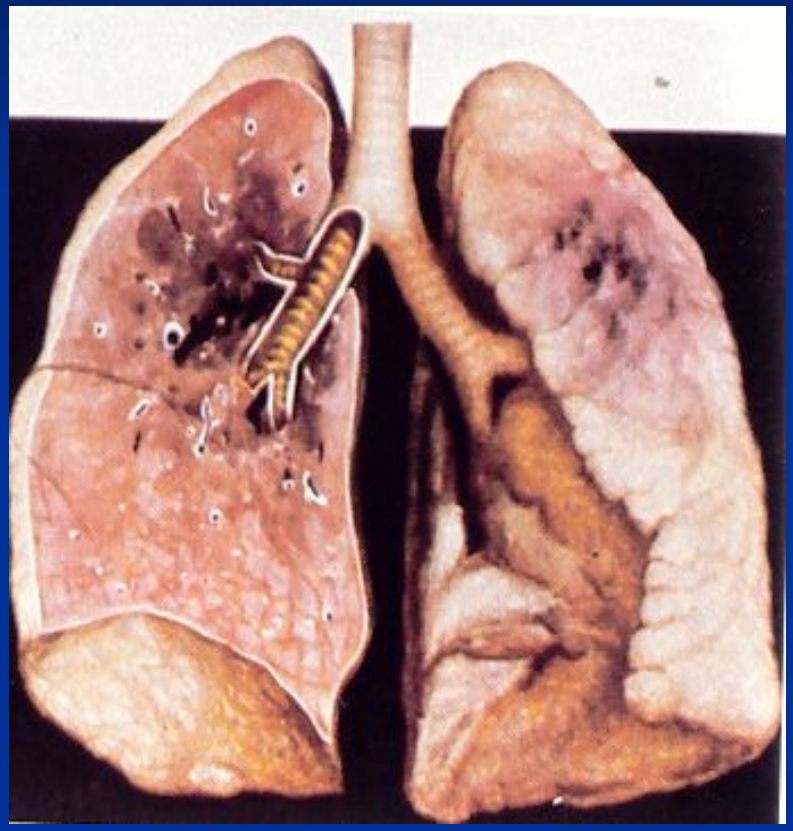
  - инфекционно-токсический шок

  - отек мозга
- Бактериальные очаговые инфекции (гнойный бронхит, пневмония, синусит, отит, инфекции мочевых и желчевыводящих путей)
- Активация хронических вялотекущих инфекций и аутоиммунных заболеваний (туберкулез, ревматизм, васкулиты)
- Сердечно-сосудистые нарушения (миокардит, очаговая дистрофия или инфаркт миокарда, обострение ИБС, ухудшение ГБ, декомпенсация сахарного диабета, дебют хронических заболеваний)

Патологоанатомические признаки гриппа



Фибринозно-некротический ларинготрахеобронхит



Геморрагическая пневмония

Грипп H1N1	H5N1
Рецепторы в верхних дыхательных путях	Рецепторы в нижних дыхательных путях
Начинается с симптомов «гриппа»	Начинается с абдоминальных симптомов
Поражение легких: острый респираторный дистресс-синдром отмечается редко	Поражение легких: острый респираторный дистресс-синдром отмечается редко

Прогноз у детей

- При тяжелых формах гриппа, особенно при гипертоксических формах, прогноз серьезный
- Летальный исход

– острый отек мозга

– геморрагический отек легких

– тяжелые бронхолегочные осложнения, вызываемые стафилококками, стрептококками, грамотрицательной флорой

- У детей раннего возраста летальный исход может наступить при крупе, осложненном бактериальной инфекцией, когда имеется диффузный гнойно-некротический процесс в гортани, трахее и бронхах.
- Летальность у детей - около 3.8 на 100 000*

*(Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. Epidemiol Rev.1982; 4 :25 –44[ISI])

Лабораторная диагностика гриппа

- **Экспресс-диагностика - выявление антигена вируса** в мазках со слизистой оболочки нижних носовых раковин («мазок из носа») методом иммунофлюоресценции (ИФ) или иммуноферментного анализа (ИФА)
- **Серологическая диагностика** - ретроспективная с парными сыворотками (РТГА, РСК, РНГА) или обнаружение «ранних» IgM антител в ИФА
- **ПЦР-диагностика** вирусной РНК (пока широко не используется)
- **Вирусологическое выделение вируса** из отделяемого носоглотки, трахеи и бронхов (в последние годы практически не проводится)

Методы лечения и профилактики

- Соблюдение постельного режима при максимальной изоляции (преимущественно в домашних условиях)
- Обязательной госпитализации подлежат дети с тяжелыми и гипертоксическими формами гриппа, а также при возникновении осложнений, угрожающих жизни ребенка и дети из группы риска
- Госпитализировать больных гриппом обязательно в боксированное или полубоксированное отделение
- Помещение, где находится больной гриппом, необходимо проветривать

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ГРИППА

1. **Эпидемиологический**
2. **Клинический**
3. **Параклинический**

- ***Вирусологический*** - выделение вируса на куриных эмбрионах и в культурах тканей
- ***Экспресс-методы*** - метод люминисцентной микроскопии, метод иммунофлуоресценции
- ***Серологические методы*** - РСК, РТГА, ИФА
- ***ПЦР***
- ***Бактериологический***
- ***Идентификация грибковой и протозойной инфекции***
- ***Инструментальные методы*** - бронхоскопия, ларингоскопия, рентгенография
- ***Биохимическое исследование***

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ ДИАГНОЗА

До верификации возбудителя

- Острый ринофарингит, инфекционный, неуточненный

После верификации возбудителя

Основное

- 1. Грипп А2, среднетяжелая форма, гладкое течение
- 2. Аденовирусная инфекция, кератоконъюнктивит, среднетяжелая форма

Фоновое:

- Хроническая герпесвирусная инфекция (ЦМВИ, ИПГ), рецидивирующее течение: гипертензионный синдром, синдром вегето-висцеральной дисфункции, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия

Осложнения:

- Вторичное ИДС, анемия, дисбактериоз кишечника

Этиотропная терапия при гриппе

Основой этиотропной терапии являются противовирусные препараты с определенным локусом действия-доменом вирусного белка, активным центром фермента

Поколения противовирусных препаратов

- **Блокаторы М2 протеиновых каналов- производные адамантана (амантадин, римантадин, альгирем)**
  - Активны в отношении только гриппа А
  - Серьезные побочные эффекты
  - Лекарственная устойчивость
  - Низкая эффективность
- **Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир)**

Лечение

- **Противовирусные препараты**
  - М2 ингибиторы (ремантадин, альгирем)
  - **Ингибиторы нейраминидазы (Тамифлю (осельтамивир))**
  - **Инозин пранобекс**
  - **Аномальные нуклеозиды (ацикловир и др.)**
  - **Имунорикс**
- Интерфероны и индукторы ИФН (Виферон, Амиксин, Арбидол, Анаферон и др.)
- Гомеопатические средства (Оциллококцинум, Афлубин)
- Симптоматические препараты (парацетамол, Антигриппин)

Тамифлю ® (осельтамивир): режим дозирования у детей старше 1 года

Лечение

Вес в кг	Рекомендованная доза на 5 дней	Объем суспензии
≤15 кг	30 мг х 2 р. в день	2.5 мл
>15 кг до 23 кг	45 мг х 2 р. в день	3.8 мл
>23 кг до 40 кг	60 мг х 2 р. в день	5.0 мл
>40 кг	75 мг х 2 р. в день	6.2 мл

Профилактика: те же дозы 1 раз в день в течение 10 дней

Рекомендации по лечению гриппа A(H5N1)

Тамифлю

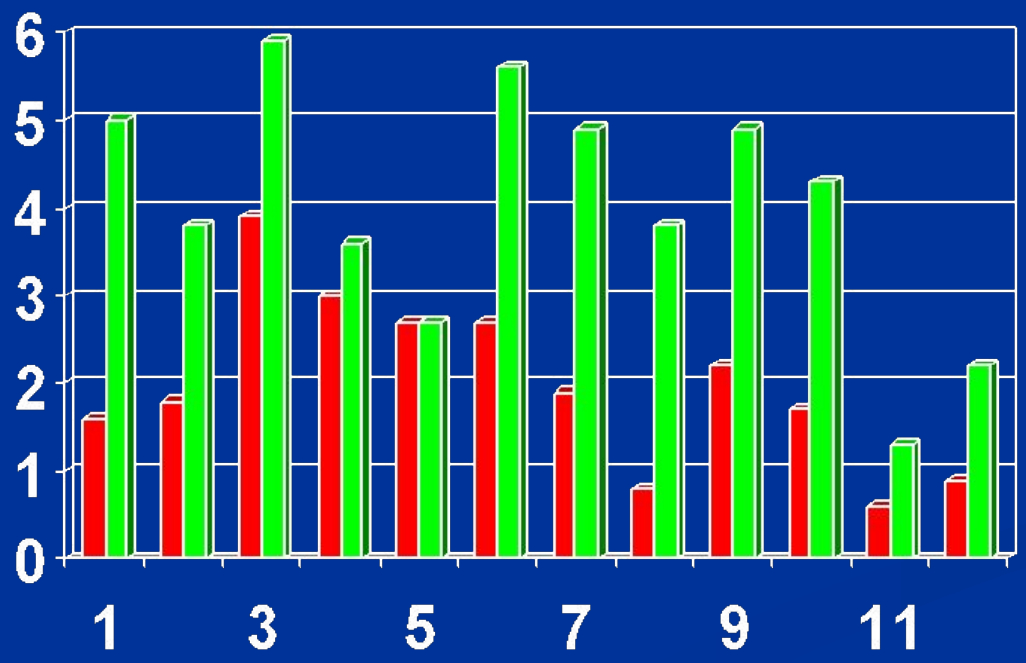
- удвоенная доза
- более продолжительный курс
- возможность применения в комбинации с амантадином

Не применять ГКС

Не проводить химиопрофилактику антибиотиками

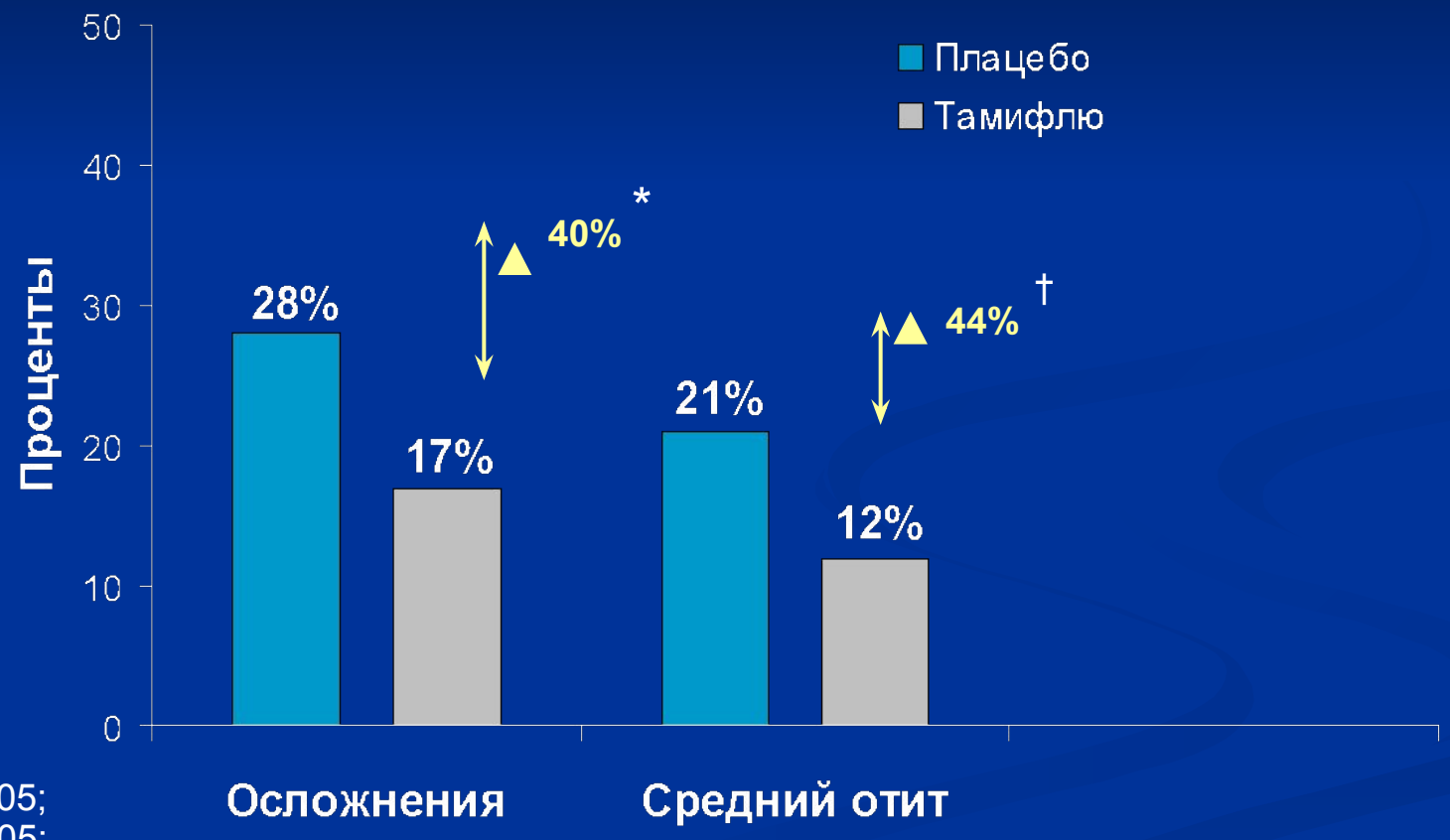
ИВЛ

Клиническая эффективность использования Тамифлю при гриппе и ОРВИ у детей (В.Ф. Учайкин, 2006 г.)



1. температура тела
2. боль в горле
3. гиперемия зева
4. явления фарингита
5. отечность небных миндалин
6. сухой кашель
7. затрудненное носовое дыхание
8. снижение аппетита
9. слабость
10. сонливость
11. осиплость голоса
12. развитие тошноты, рвоты

Тамифлю ® (осельтамивир) значительно снижает частоту осложнений гриппа у детей.



*P = 0.005;
†P < 0.005;

Whitley RJ, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:127-133.

Тамифлю обладает хорошей переносимостью и безопасностью детей

Нежелательное явление	Плацебо	Тамифлю
Тошнота	1,0%	1,5%
Рвота	10,4%	12,1%

- Носят транзиторный характер
- Возникают после приема первой дозы
- Не требуют отмены препарата

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:
Хроническая почечная недостаточность

Dutkowski, R; Thakrar, B; Froehlich, E; Suter, P; Oo, Ch; Ward, P. Safety and Pharmacology of Oseltamivir in Clinical Use. Drug Safety:Volume 26(11)2003pp 787-801

Формы выпуска

- Капсулы (по 10 капсул по 75 мг в блистере)
- Порошок 30 г для приготовления суспензии

Ингибиторы М2 каналов (ремантадин, Альгирем)

- Активны только против вирусов гриппа А
- Побочные эффекты со стороны ЦНС
- Высокий уровень развития резистентности вирусов (2004 г.: Гонг-Конг - 69,6%, Китай – 73,8%)
- Противопоказан при заболеваниях печени, почек, тиреотоксикозе и др.

НПВС

- Аспирин – синдром Рея!
- Нимесулид – гепатотоксичность!
- Метамизол – угнетение кроветворения!

Нейраминидаза ахиллесова пята вируса гриппа

Поверхность вирусов гриппа крайне изменчива, но:

- Активный участок (аминокислотная последовательность) нейраминидазы у всех типов вирусов гриппа всегда постоянен
- Играет ведущую роль в репликации вирусов гриппа
- Нейраминидаза - идеальная мишень для противовирусного воздействия

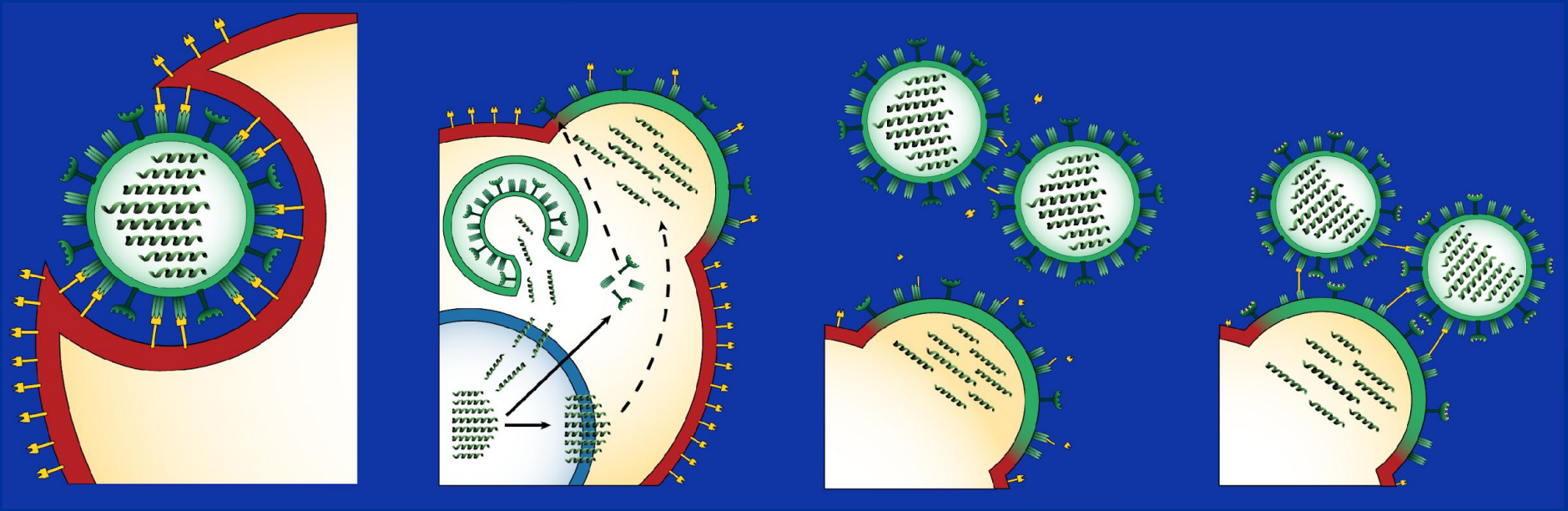
Ингибиторы нейраминидазы – новая терапевтическая стратегия

Вирус проникает в клетку

РНК реплицирует вирус в клетке

Нейраминидаза необходима для выхода новых вирусов из клетки

Ингибиторы NA предотвращают транспортировку



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- Постельный и полупостельный режим
- Лечебное питание
- Обильное питье
- Жаропонижающие средства
- Детям старше двух лет жизни паровые ингаляции с настоями ромашки, календулы, мяты, шалфея и др.
- Противокашлевые средства
- Антигистаминные (цетрин и др.)
- Аскорбиновая кислота или поливитамины
- Противовоспалительные средства (эреспал)
- Природные адаптогены (иммунал)
- Пробиотики (Аципол, бифиформ, бифиформ Малыш и др.), затем пребиотики (Нормазе)

Механизм действия препарата "ИММУНАЛ"

гидрофильные полисахариды	производные кофеиновой к-ы	алкамиды
↓	↓	↓
стимуляция фагоцитоза	стимуляция выработки интерферона	ингибирование гиалуронидазы и циклооксигеназы
↓	↓	↓
иммуностимуляция	антивирусное действие	противовоспали-тельное действие

Иммунал (профессиональная аудитория)

- ПРЕИМУЩЕСТВА:
  - Иммунал – свежевыжатый сок.
  - Многовековой опыт применения эхинацеи показывает высокий уровень безопасности препарата Иммунал.
  - Удобен в применении – 2 формы (капли, таблетки).
  - Стимулирует сразу несколько звеньев иммунитета, соответственно эффективен на всех этапах болезни.
  - Оказывает неспецифическое действие, вследствие чего эффективен при всех видах ОРВИ.
- НЕДОСТАТКИ:
  - «Постепенное» действие по сравнению с противовирусными препаратами).
  - Отсутствие специфического действия на вирусы.

Свойства цетиризина

- Выраженный клинический эффект при всех аллергических заболеваниях (АР, АД, крапивница, отек Квинке)
- Быстрое начало (через 20 мин) и продолжительность действия – 24 часа
- Доказанные и хорошо изученные противовоспалительные свойства при лечении аллергии.
- В терапевтических дозах не оказывает седативного эффекта.
- Не метаболизируется в печени при участии ферментов системы цитохрома Р 450
- Кардиологическая безопасность - не влияет на интервал QT
- Не развивается тахифилаксия
- Пища не влияет на всасывание
- Отсутствие взаимодействия с другими препаратами (возможность безопасного применения с макролидами, теофиллином, кетоконазолом)

Формы выпуска и дозы:

Таблетки 10 мг №20

ВОЗРАСТ	ДОЗА
ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ ОТ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ	1 табл. / сут.
ДЕТИ ОТ 6 ДО 12 ЛЕТ	½ табл. 2 раза в сут.

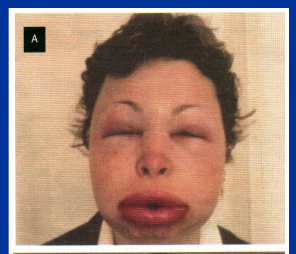
Аллергический ринит

Зудящие аллергические дерматозы

Аллергический конъюнктивит

Крапивница

Отёк Квинке



Поллиноз

АЦИПОЛ

многофакторное лечебное средство

- проявляет антагонистическую активностью в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов,
- корригирует микрофлору кишечника,
- повышает иммунологическую реактивность организма.

- лиофилизированная смесь микробной массы живых антагонистически активных ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus* штаммы NK1, NK2, NK5, NK12)

- инактивированный прогреванием кефирный грибок, содержащий водорастворимый полисахарид *(Kefir greins)*

Преимущества АЦИПОЛа

- Термолабильные неослабленные бактерии
- Безопасность применения (применение у беременных, недоношенных детей)
- Быстрота эффекта (разрастание колоний через 6 часов)
- Устойчив к антибиотикотерапии
- Не разрушается желудочным соком
- Максимальная адаптация к российским условиям
- Комбинированный пробиотик способствует восстановлению собственной микрофлоры

АЦИПОЛ®

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА

У ДЕТЕЙ С 3-Х МЕСЯЦЕВ И ВЗРОСЛЫХ

Отпускается без рецепта

АЦИПОЛ®

результат многолетнего тщательного отбора наиболее эффективных и максимально адаптированных к рациону россиян видов полезных микроорганизмов

ДЕТЯМ ОТ 3 МЕСЯЦЕВ ДО 3 ЛЕТ
по 1 капсуле
2 - 3 раза в сутки,
предварительно вскрыв капсулу

ДЕТЯМ СТАРШЕ 3 ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ
по 1 капсуле
2 - 4 раза в сутки
за 30 минут до еды

С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ НАЗНАЧАЮТ
по 1 капсуле
1 раз в сутки
в течении 10 - 15 дней

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ:
ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ - составляет 5-8 дней
ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ - составляет 2-3 недели

Рег. уд. №-ЛС 001915 от 19.08.2006

Нормазе

Пребиотические свойства лактулозы способствуют восстановлению нормального состава микрофлоры кишечника не менее чем у 79% пациентов, что делает этот препарат уникальным в своем роде.

Лактулоза создает неблагоприятные условия в кишечнике для ряда патогенных микроорганизмов, в том числе у больных с хроническим сальмонеллезом и избыточным ростом микробов

ВОЗ-координатор мероприятий по предупреждению пандемии гриппа

- Мониторинг циркуляции вируса гриппа, в том числе и «птичьего» во всех странах
- Планирование действенных мер по предупреждению пандемии
- Разработка государственной программы, предусматривающей обеспечение населения эффективными профилактическими и лечебными средствами, создание их резерва!
- Подготовка специальных лечебных учреждений и медицинского персонала, способного оказать действенную помощь в сложных эпидемиологических условиях.

Тамифлю в профилактике гриппа…

- Активен в отношении вирусов гриппа А и В
- Препарат выбора для лечения и профилактики гриппа
- Не вызывает резистентности штаммов и лекарственной устойчивости
- Осельтамивир используется для сезонной и постконтактной профилактики
- Необходимо создание резерва осельтамивира в предэпидемический период, особенно для лиц с противопоказаниями к вакцинопрофилактике гриппа, а также в период эпидемии для обеспечения потребности препарата

Профилактика

Вакцинация – основной способ профилактики

Противовирусные препараты – ценное дополнение к вакцинам

Может ли химиопрофилактика заменить ТАМИФЛЮ?

Нет, не может – вакцинация подразумевает прочный иммунитет

Срок действия химиопрофилактики составляет от 2-х недель до 2-х месяцев

Благодарю
за внимание